

531, 234

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
29 avril 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/035552 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 257/04, C07C

317/28, A61K 31/167, 31/41, A61P 9/10

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003038

(22) Date de dépôt international :

15 octobre 2003 (15.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12855

16 octobre 2002 (16.10.2002)

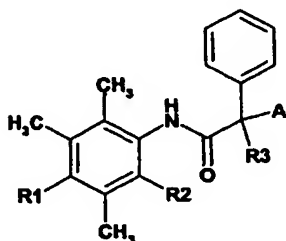
FR

(71) Déposant : PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR];
45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt
(FR).

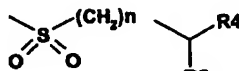
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : PA-
TOISEAU, Jean-François [FR/FR]; 7, rue Jules-Ferry,
F-81100 Castres (FR). AUTIN, Jean-Marie [FR/FR];Péri-Albo, Viviers-les-Montagnes, F-81290 Labruguière
(FR). DELHON, André [FR/FR]; 36, rue Hector-Berlioz,
F-81100 Castres (FR). JUNQUERO, Didier [FR/FR]; 4,
rue des Sources, F-81300 Burlats (FR).(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

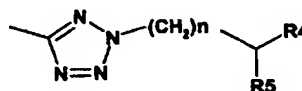
Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çuesEn ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.(54) Title: ALPHA-PHENYL ACETANILIDE DERIVATIVES HAVING AN ACAT INHIBITING ACTIVITY AND THE THER-
APEUTIC APPLICATION THEREOF(54) Titre : DERIVES D'ALPHA-PHENIL ACETANILIDES PRESENTANT UNE ACTIVITE INHIBITRICE DE L'ACAT ET
LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE

(I)



(II)



(III)

(57) Abstract: The invention relates to novel derivatives having general formula (I), wherein R₁ represents an amino or hydroxyl group, R₂ represents hydrogen or a methyl radical, R₃ represents hydrogen or a fluorine atom and A represents: group a, formula (II), wherein n represents an integer from 5 to 11, inclusive, R₄, R₅, which can be identical or different, represent independently of one another hydrogen or a fluorine atom; group b, formula (III), wherein n, R₄, R₅ have the same meaning as above. The invention also relates to the pharmaceutical compositions containing at least one of the aforementioned compounds by way of an active principle and to the use of said derivatives for the production of medicaments which are intended for the treatment of hypercholesterolaemia or atherosclerosis.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de formule générale (I) dans laquelle: -R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino -R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle - R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor - A représente un groupement (II) dans lequel : -n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses -R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor (III) dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment. Elle concerne également les compositions pharmaceutiques comprenant à titre de principe actif au moins un de ces composés, ainsi que l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie ou de l'athérosclérose.

WO 2004/035552 A1

DERIVES D' α -PHENYL ACETANILIDES ET LEUR APPLICATION EN
THERAPEUTIQUE HUMAINE

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d' α -phényl acétanilides, leur préparation et leur application en thérapeutique humaine.

5 Elle concerne également l'utilisation de ces dérivés pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de l'hypercholestérolémie et de l'athérosclérose.

Des composés inhibiteurs d'ACAT ont été précédemment identifiés par la demanderesse (Brevet WO97/19918). Ils présentent des propriétés hypocholestérolémiantes et antioxydantes permettant d'agir à la fois sur la quantité et la qualité des lipides, réduisant
10 ainsi leur potentiel athérogène et leurs effets délétères à long terme sur la paroi vasculaire.

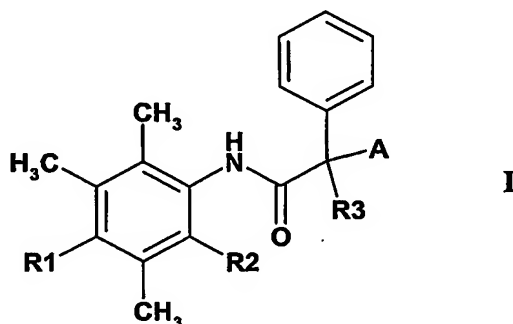
Ces composés présentent toutefois une biodisponibilité faible et une sensibilité à l'oxydation limitant l'utilisation d'agents de formulation susceptibles d'améliorer leur biodisponibilité.

Des composés possédant une structure hétérocyclique de nature tétrazole ont été décrits
15 pour leurs propriétés inhibitrices de l'ACAT et leur effet hypocholestérolémiant (WO93/04052).

L'objet de la présente invention vise à obtenir de nouveaux dérivés présentant un profil d'activité comparable à ceux décrits par la demanderesse (WO97/19918) avec une biodisponibilité et une stabilité chimique et métabolique accrue.

20

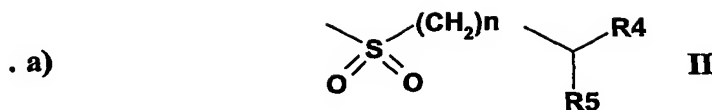
Les composés de la présente invention répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

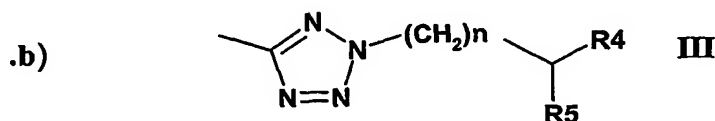
- R₁ représente un groupement hydroxyle ou amino
- 25 - R₂ représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R₃ représente l'hydrogène ou un atome de fluor

- A représente un groupement



dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- 5 - R₄, R₅ identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor



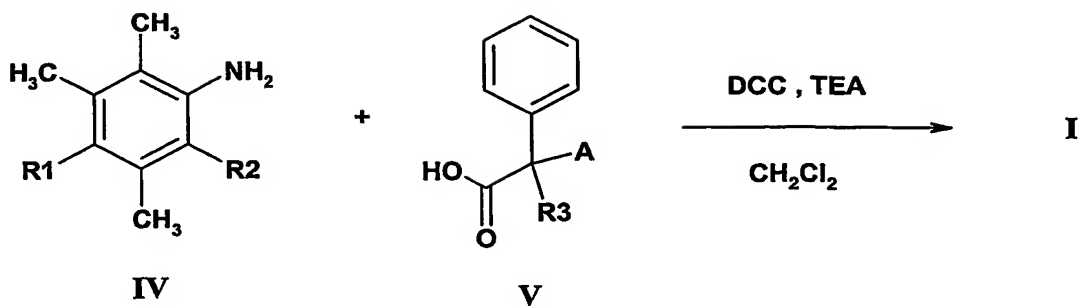
dans lequel n, R₄, R₅ ont la même signification que précédemment.

- 10 Les composés de formule générale I possédant un ou plusieurs centres asymétriques, la présente invention couvre les différents stéréoisomères ou énantiomères et leurs mélanges. Ceux-ci peuvent être obtenus par des méthodes classiques telles que, par exemple, la séparation chromatographique sur colonne chirale.
- 15 La présente invention couvre également les sels minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables des composés de formule générale I possédant une fonction salifiable (R₁ = amino). Les composés de formule générale I peuvent être utilisés pour la préparation de compositions pharmaceutiques ou de médicaments destinés au traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.
- 20 Les composés de la présente invention présentent, de façon inattendue, une activité hypocholestérolémiante in vivo supérieure aux composés précédemment décrits.

Synthèse des composés de formule I :

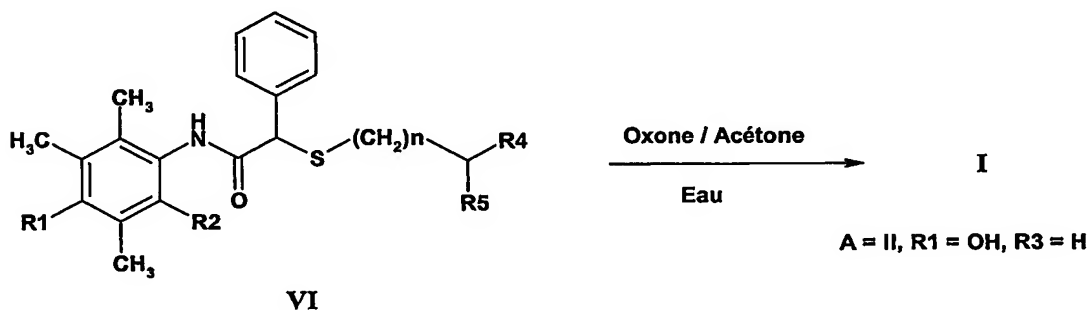
- 25 Les composés de formule générale I peuvent être obtenus par traitement d'une aniline IV, éventuellement chlorhydratée, avec le dérivé V, les groupements R₁, R₂, R₃ et A ayant la même signification que précédemment, en présence d'un activateur tel que le dicyclohexylcarbodiimide ou l'iodure de 2-chloro-1-méthyl pyridinium et de triéthylamine.

3



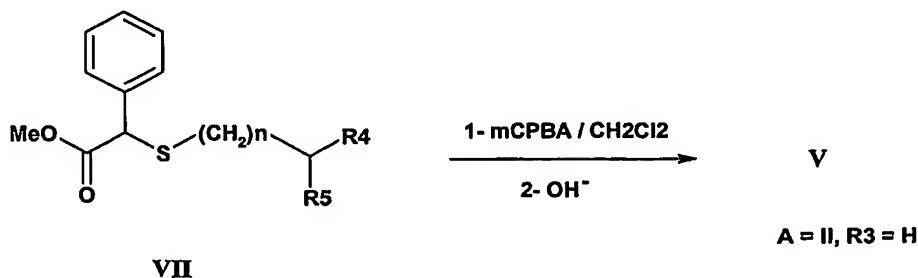
Les amines aromatiques IV sont commerciales ou peuvent être obtenues par des méthodes de synthèse connues de l'homme de métier.

- 5 Les composés I pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment avec $\text{R}_1 = \text{OH}$ et $\text{R}_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus à partir du thioéther VI correspondant (préparé selon brevet WO 07/19918) par oxydation à l'oxone dans l'acétone aqueuse.

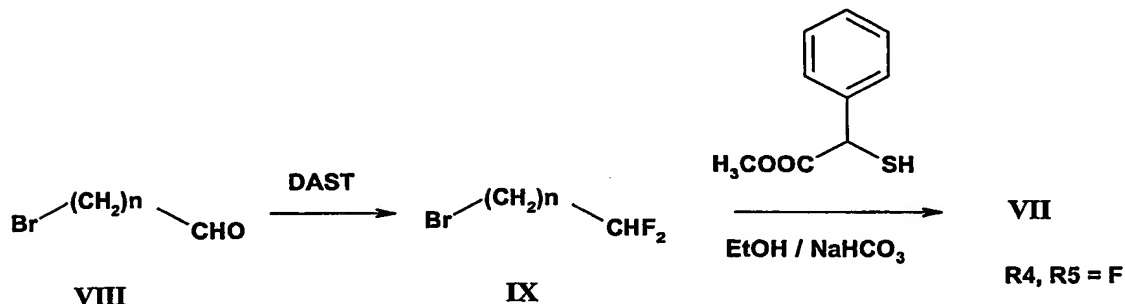


10 Synthèse des composés de formule V :

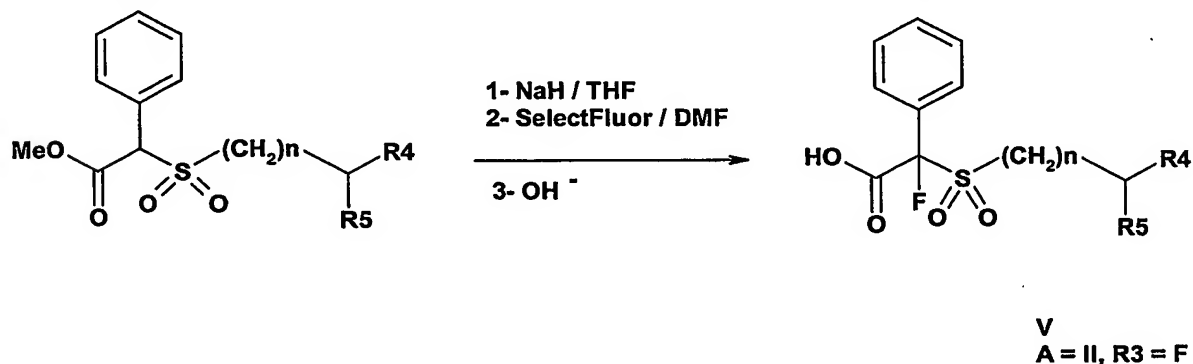
- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et $\text{R}_3 = \text{hydrogène}$ peuvent être obtenus par oxydation de l'ester VII par un peracide tel que l'acide m-chloroperbenzoïque dans le dichlorométhane, suivie d'une hydrolyse alcaline.



Les composés VII pour lesquels R₄ et R₅ représentent un atome de fluor peuvent être préparés par fluoration au DAST du bromoaldéhyde VIII puis réaction du dérivé obtenu sur l'ester thiomandélique IX.

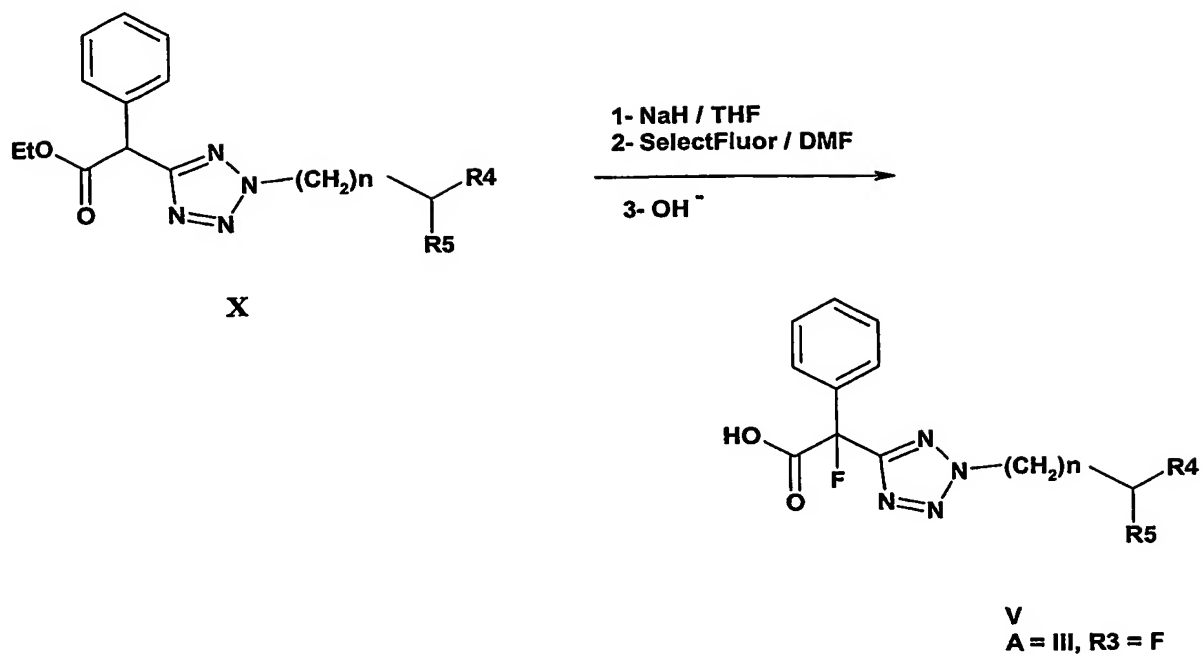


- 5 ♦ Les composés de formule générale V pour lesquels A représente le groupement II tel que défini précédemment et R₃ représente un atome de fluor peuvent être obtenus à partir de l'ester du dérivé V dans lequel A = II et R₃ = H par traitement à l'hydru de sodium dans le THF puis au select fluor [1-chlorométhyl-4-fluoro-1,4-diaza bicyclo (2-2-2) octane bis (tétrafluobororate)] dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.

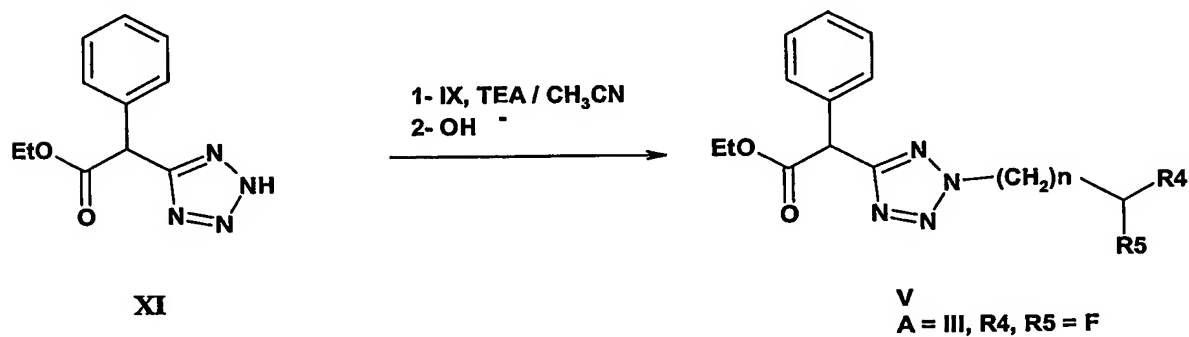


- 10 ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et R₃ = hydrogène peuvent être obtenus selon des méthodes connues, par exemple, J. Med. Chem. 1996, 39, 2354-2366

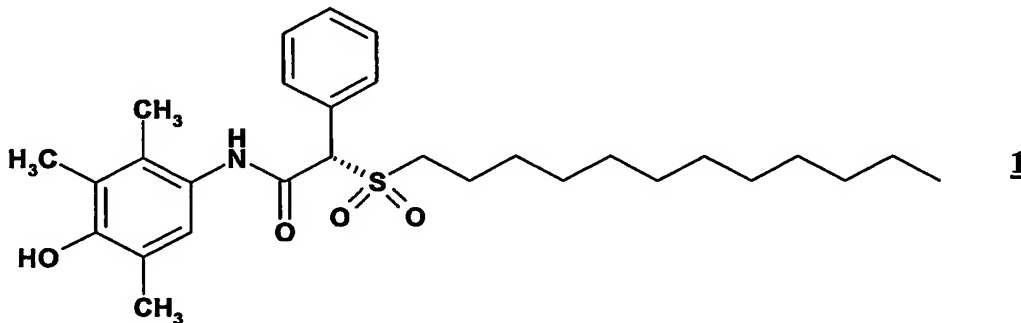
- 15 ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et R₃ = fluor peuvent être obtenus à partir du dérivé X et traitement avec une base telle que l'hydru de sodium dans le THF puis le select fluor dans le DMF suivi d'une hydrolyse alcaline.



- ♦ Les composés de formule V pour lesquels A représente le groupement III tel que défini précédemment et R_4 , R_5 sont des atomes de fluor peuvent être obtenus en traitant l'ester XI par le dérivé bromé IX dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine suivi d'une hydrolyse alcaline.



L'invention pourra être illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent et constituent des modes de réalisation avantageux des composés de l'invention.

Exemple 1(S)-2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide 11

5 A une solution de 2'3'5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécylthio- α -phénylacétanilide (23,5 g ; 0,05 mole) dans l'acétone, on ajoute d'un trait une solution d'oxone (32,43 g ; 0,053 mole) dans l'eau (150 ml).

Après 24 heures sous agitation à température ambiante, la solution est filtrée, évaporée à sec puis reprise à l'acétate d'éthyle (800 ml), lavée à l'acide chlorhydrique 0,1 N, à l'eau
10 salée et séchée (MgSO₄). Après concentration à sec, le résidu est repris à l'éther éthylique (100 ml) et filtré pour donner après séchage un solide (21 g).

La purification par flash-chromatographie en éluant avec un mélange CH₂Cl₂-AcOEt 90-10 fournit après élimination du solvant et séchage le composé 1 (13,4 g).

Cristaux blancs

15 F = 115°C

$\alpha_D^{25} = 12,9^\circ$ (EtOH ; c = 0,46)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

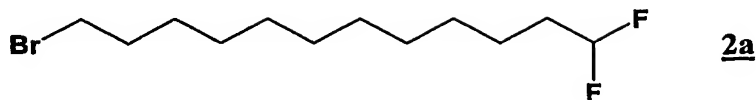
R_f : 0,87 (CH₂Cl₂ - AcOEt 70-30)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 3H) ; 1,2 - 1,4 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s,
20 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,74 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) , 8,15 (s, 1H) ; 9,77 (s, 1H).

Exemple 2

25 (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

2

a) 12,12-difluoro-1-bromododécane 2a

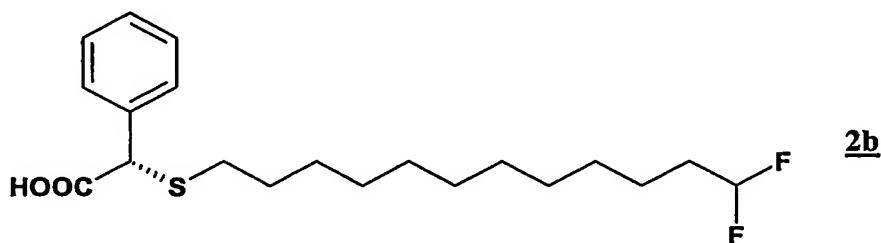
A une solution de chlorochromate de pyridinium (14,2 g ; 0,066 mole) dans le dichlorométhane (90 ml), on ajoute rapidement une solution de 12-bromo-1-décanol (12,31 g ; 0,046 mole) dans le dichlorométhane (70 ml). Après 5 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué abondamment à l'éther éthylique et filtré sur celite. Après évaporation et purification sur silice en éluant avec un mélange AcOEt-éther de pétrole 5-95, on obtient le 12-bromododécanal brut (8,74 g).

L'aldéhyde (8,74 g ; 0,033 mole) est repris dans le chlorure de méthylène (170 ml) et additionné goutte à goutte de diéthyl aminosulfure trifluoride (DAST) (5,3 ml ; 0,04 mole) dans le chlorure de méthylène (120 ml).

Après 4 heures de réaction à température ambiante, le mélange est concentré à sec et repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis à l'eau salée. Après séchage (MgSO₄), filtration et évaporation du solvant, on obtient une huile foncée qui est purifiée par chromatographie sur silice. Par élution à l'éther de pétrole, on obtient le composé 2a (6,18 g).

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,27 (éther de pétrole)

b) Acide (S)-α-(12,12 difluorododécylthio)-phénylacétique 2b

A une solution d'acide (S)-thiomandélique (3,04 g ; 0,018 mole) dans l'éthanol (70 ml), on ajoute une solution de composé 2a (6,18 g ; 0,022 mole) dans l'éthanol (15 ml) puis par petites portions du bicarbonate de sodium (3,64 g) dans l'eau (70 ml).

Après 7 heures de réaction à reflux, l'éthanol est évaporé. La solution est alors acidifiée (HCl N) puis extraite à l'acétate d'éthyle.

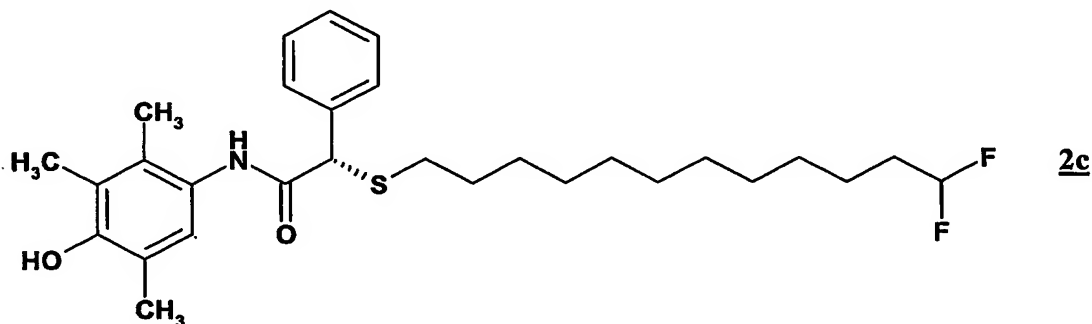
Après séchage (MgSO_4), filtration et mise à sec, on récupère une huile qui est purifiée par chromatographie-flash. Par élution avec un mélange CH_2Cl_2 -MeOH 98-2, on obtient, après élimination du solvant, le composé 2b (4,0 g).

F = 48°C

5 CCM = gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,34 (CH_2Cl_2 -MeOH 95-5)

c) (S)-2',3',5'-triméthyl-4' hydroxy- α -(12,12-difluorododécylthio)- α -phénylacétanilide.



10 A une solution de 2,3,5-triméthyl-4-aminophénol, chlorhydrate (1,76 g ; 0,0095 mole) dans le dichlorométhane (100 ml), maintenu sous azote, on ajoute la triéthylamine (1,33 ml) puis une solution de composé 2b (3,8 g ; 0,01 mole) dans le dichlorométhane (45 ml) et le dicyclohexycarbodiimide (2,2 g, 0,01 mole).

Après 8 heures sous agitation à température ambiante, la dicyclohexylurée formée est
15 filtrée et le filtrat concentré à sec puis repris à l'acétate d'éthyle.

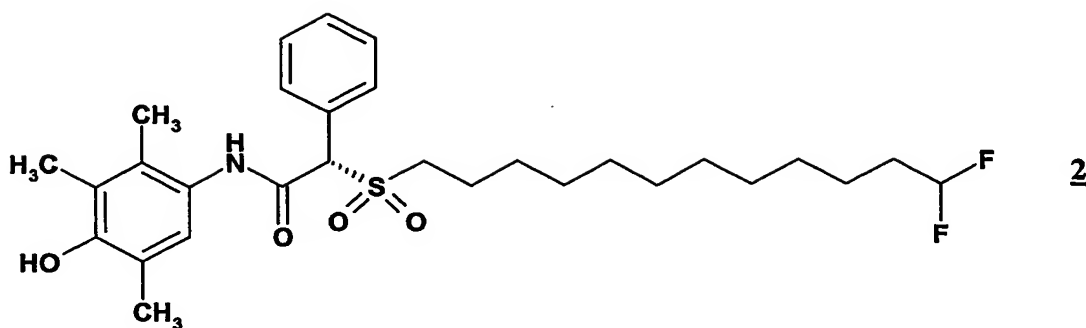
On obtient après lavage à l'acide chlorhydrique 0/1 N, à l'eau, séchage (MgSO_4) puis évaporation sous vide un solide rouge qui est purifié par flash-chromatographie.

L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après évaporation du solvant, le composé 2c (4,12 g)

20 CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,2 (AcOEt-Ether pétrole 30-70).

d) (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 1 en utilisant le composé 2c obtenu ci-dessus.

Cristaux blancs

5 F = 106°C

$\alpha_D^{25} = +20^\circ\text{C}$ (EtOH ; c = 0,310)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

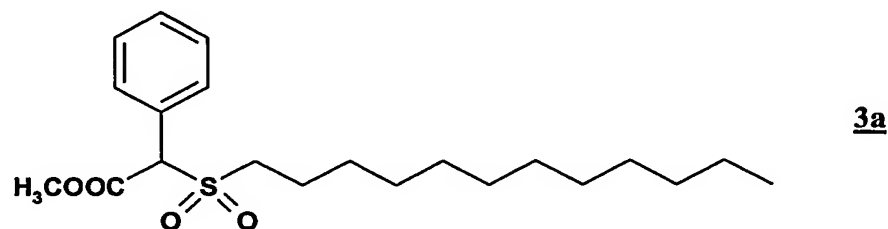
R_f = 0,46 (AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

10 RMN (DMSO d₆) δ : 1,20 - 1,35 (m, 18H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,95 (s, 3H) ; 2,09 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 2,98 - 3,25 (m, 2H) ; 5,42 (s, 1H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,74 (s, 1H) ; 7,4 - 7,5 (m, 3H) ; 7,6 - 7,7 (m, 2H) ; 8,15 (s, 1H) ; 9,78 (s, 1H)

Exemple 3 :

15 2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phénylacétanilide

a) α -dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle **3a**



20 A une solution d' α -dodécyl thio phénylacétate de méthyle (8,6 g, 0,025 mole) dans le dichlorométhane (120 ml), on ajoute lentement l'acide m-chloroperbenzoïque (11,53 g ; 0,05 mole).

Après 2 heures à température ambiante sous agitation, le mélange réactionnel est filtré et évaporé. Le résidu obtenu est purifié par flash chromatographie.

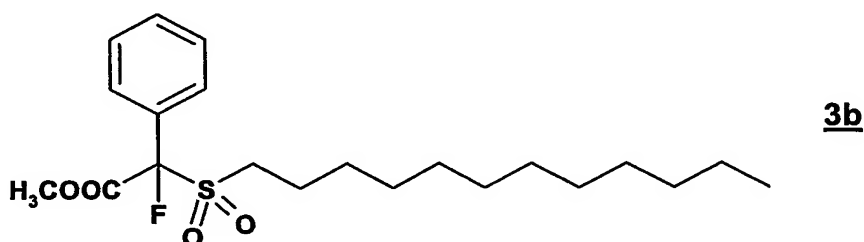
L'élution avec un mélange AcOEt -Ether de pétrole fournit après évaporation du solvant le composé 3a (7,62 g)

5 F = 59°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,45 (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

b) α-fluoro-α-dodécyl sulfonyl phénylacétate de méthyle 3b



10

A une suspension d'hydruide de sodium (0,8 g ; 0,02 mole), dans le THF (50 ml), à 0°C sous azote, on ajoute, en maintenant la température inférieure à 7°C, une solution du composé 3a (7,62 g ; 0,02 mole) dans le THF (200 ml).

Après 30 minutes à 0°C et 30 minutes à température ambiante, on ajoute du DMF (20 ml)
15 et le sélect fluor (7,07 g ; 0,02 mole) puis on maintient sous agitation 5 heures à température ambiante.

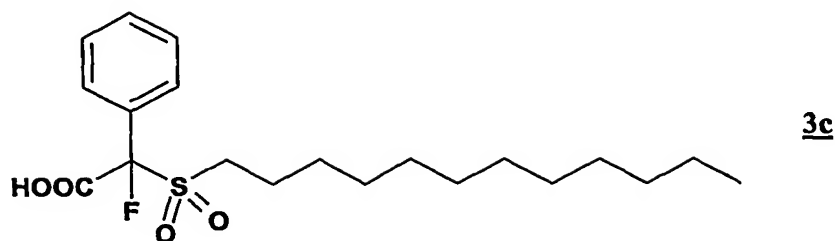
Le résidu, obtenu après évaporation du THF, est repris par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage à l'eau, à l'eau salée et séchage (MgSO₄), on obtient, après évaporation, une huile qui est purifiée par flash chromatographie.

20 L'élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole fournit, après élimination du solvant, le composé 3b (6,49 g)

CMM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,37 (AcOEt – Ether de pétrole 10-90)

25 c) acide-α-fluoro-α-dodécyl sulfonyl phénylacétique 3c



A une solution de composé 3b (6,49 g ; 0,016 mole) dans l'éthanol (160 ml), on ajoute la soude N (31,7 ml).

Après 2 heures à température ambiante, sous agitation, le méthanol est évaporé et le
5 concentrat acidifié par l'acide chlorhydrique N puis extrait à l'acétate d'éthyle.

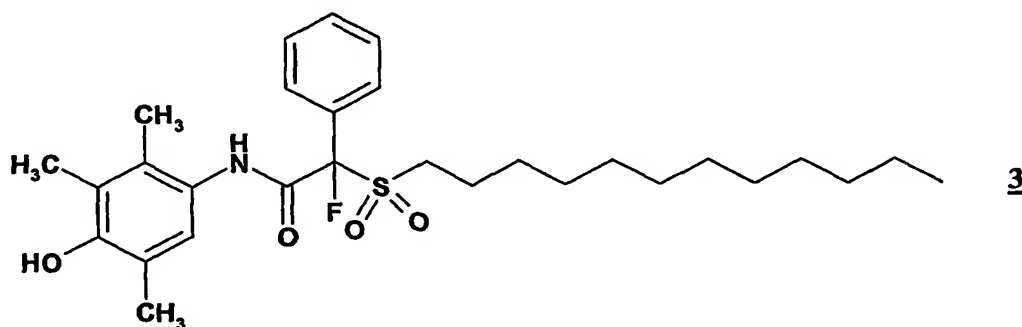
Après séchage (MgSO₄) et évaporation du solvant, on récupère une huile qui est reprise à l'éther de pétrole. Les cristaux formés sont filtrés et séchés pour donner le composé 3c.

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,3 (CH₂Cl₂ - MeOH 85-15)

10

d) 2',3',5',-triméthyl-4'-hydroxy- α dodécyl sulfonyl- α -fluoro- α -phényl acétanilide 3



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 3c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

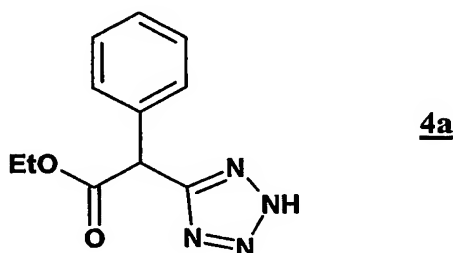
15 Cristaux blanc cassé

F = 81°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,23 (AcOEt-Ether de pétrole 20-80)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 3H), 1,19 - 1,35 (m, 18H) ; 1,60 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,09
20 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 3,1 - 3,30 (m, 2H) ; 6,65 (s, 1 H) ; 7,53 - 7,59 (m, 3H) ; 7,82 - 7,84 (m, 2 H) ; 8,21 (s, 1H) ; 10,24 (s, 1H).

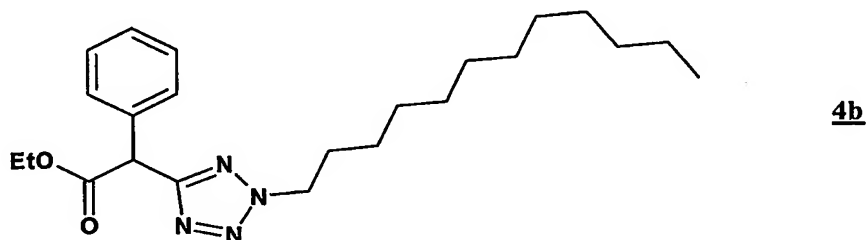
Exemple 4 :2', 3', 5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide 45 a) α -(2H-5-tétrazolyl) phénylacétate d'éthyle 4a

A une solution de phényl cyanoacétate d'éthyle (17,4 ml, 0,1 mole) dans le toluène (225 ml), on ajoute le triméthyl silyl azide (22,6 mg ; 0,17 mole) puis de l'oxyde de dibutyl étain (2,49 g ; 0,01 mole) et le mélange réactionnel est chauffé 6 heures à 85°C.

10 Après évaporation du toluène, le résidu huileux est repris à l'éthanol (200 ml) puis évaporé à nouveau. Reprendre à l'acétate d'éthyle. Laver à l'acide chlorhydrique N, à l'eau puis à l'eau salée, la solution est séchée (Na₂SO₄) et évaporée sous vide pour fournir une huile qui cristallise dans l'éther éthylique (16 g).

F = 107 - 108°C

15 CCM : gel de silice 60 F254 Merck
R_f = 0,42 (CH₂Cl₂-MeOH-90-10)

b) α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-phénylacétate d'éthyle 4b

20 Une solution du composé 4a (13,9 g ; 0,06 mole) de triéthylamine (16,7 ml ; 0,12 mole) et de bromure de dodécyle (15,8 ml ; 0,066 mole) dans l'acétonitrile (250 ml) est chauffée 20 heures à reflux. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et le bromhydrate de triéthylamine éliminé par filtration. Le filtrat est concentré et

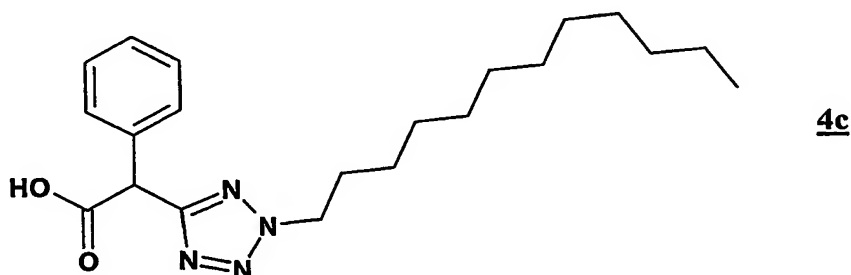
purifié par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 10-90, on obtient, après élimination du solvant, le composé 4b huileux (16,5 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,24 (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

5

c) acide- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-phénylacétique 4c



10 La soude en pastille (2 g ; 0,05 mole) est ajoutée à une solution du composé 4b (10 g ; 0,025 mole) dans l'éthanol (100 ml) et la mélange agité 5 heures à température ambiante. Après concentration à sec le résidu est repris à l'eau, acidifié par l'acide chlorhydrique N et extrait à l'éther éthylique. La phase organique, lavée à l'eau, est séchée (Na₂SO₄) et concentrée sous vide pour fournir une huile que cristallise dans l'éther de pétrole (8,9 g).

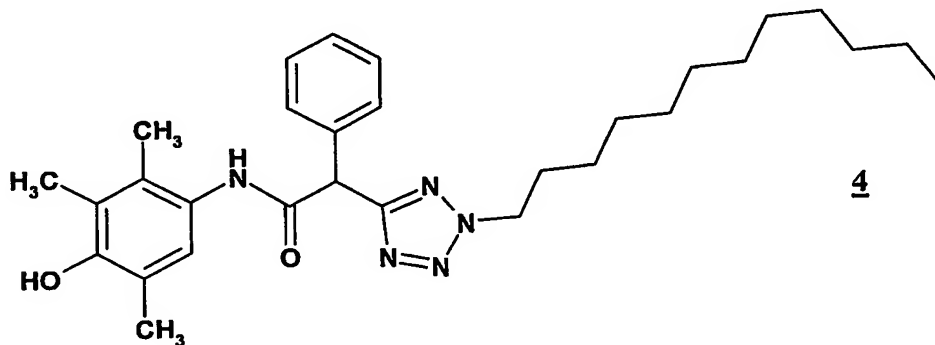
15 F = 58°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,38 (CH₂Cl₂-MeOH 95-5)

d) 2',3',5',-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazozy)- α -phénylacétanilide 4

20



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 4c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

F = 94°C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,64 (AcOEt-Hexane 50-50)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,84 (t, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 18H) ; 1,87 (m, 5H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,58 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1 H) ; 6,7 (s, 1H) ; 7,25 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H) ; 8,06 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

10

Exemple 5 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 5

15 Le composé 4 (23,9 g) est repris dans un minimum d'éthanol et chromatographié sur colonne chirale Pack AD. On obtient par élution avec un mélange EtOH-Hexane 20-80, après évaporation du solvant le composé 5 (10,9g)

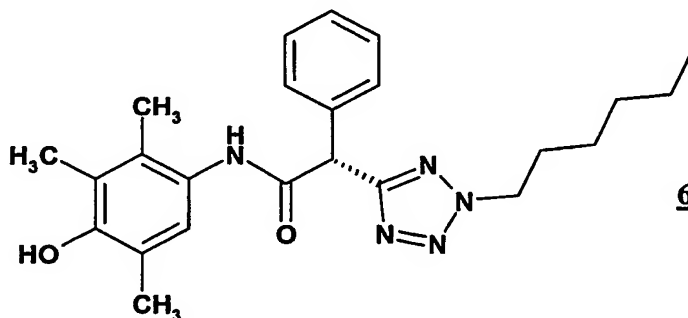
Cristaux blancs

F = 105°C

20 $\alpha_D^{25} = 42,3^\circ$ (EtOH ; c = 0,362)

Exemple 6 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 6



25

Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure d'hexyle, puis dédoublé selon le procédé décrit dans l'exemple 5 en éluant avec un mélange hexane-éthanol 70-30

Cristaux blancs

5 F = 108°C

Gel de silice 60 F254 Merck

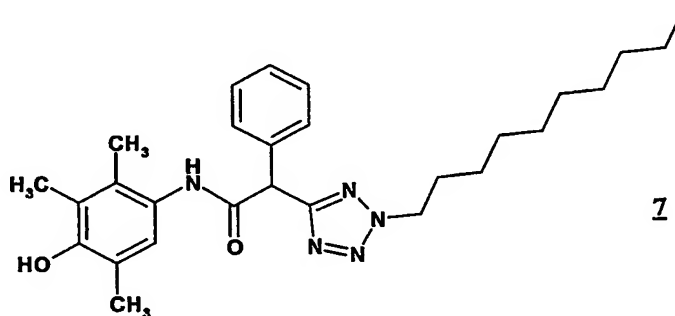
R_f = 0,14 (AcOEt-Ether de pétrole 10-90)

10 RMN (DMSO d₆) δ: 0,84 (t, 3H) ; 1,24 (m, 6H) ; 1,87 (m, 5H) ; 7,06 (s, 3 H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,64 (t, 2H) ; 5,5 (s, 1H) 6,7 (s, 1 H) ; 7,29 - 7,39 (m, 3H) ; 7,51 - 7,53 (m, 2H), 8,05 (s, 1H) ; 9,60 (s, 1H).

Exemple 7 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-décyl-2H-5-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 7

15



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le bromure de décyle.

Cristaux blancs

20 F = 87°C

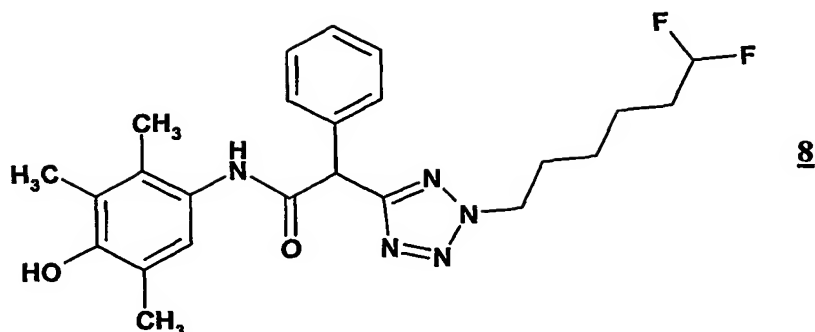
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,71 (CH₂Cl₂-AcOEt 80-20)

Exemple 8 :

25

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)-α-phénylacétanilide 8



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4 en remplaçant au stade 4b le bromure de dodécyle par le 1-bromo-6,6-difluorohexane obtenu lui-même selon l'exemple 2a en remplaçant le 12-bromo décanol par le 6-bromohexanol.

Cristaux blancs

F = 120°C

Gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,53 (CH₂Cl₂-AcOEt 70-30)

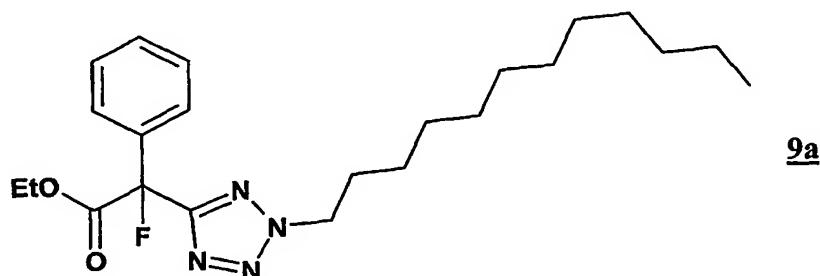
RMN (DMSO-d₆) δ : 1,26 - 1,41 (m, 4H) ; 1,75 - 1,90 (m, 4H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,06 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 4,65 (t, 7H) ; 5,52 (s, 1H) ; 6,01 (t, 1H) ; 6,71 (s, 1H), 7,30 - 7,40 (m, 3H) ; 7,51 - 7,54 (m, 2H) ; 8,05 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

Exemple 9 :

(+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy-α-(2-dodécyl-2H-5 tétrazoly)-α fluoro-α-phénylacétanilide

2

a) α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazoly)-α-fluorophénylacétate d'éthyle 9a



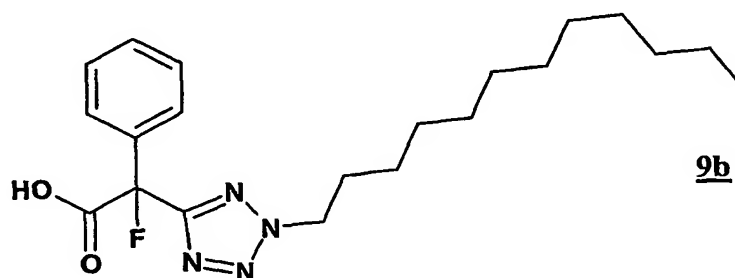
A une suspension d'hydruure de sodium (1.06 g ; 0,027 mole) dans le THF (60 ml) à - 8°C sous azote, on ajoute goutte à goutte le composé 4b (10,65 g ; 0,027 mole) en solution dans le THF (120 ml). Après 30 minutes, on ajoute du DMF (25 ml) et le select fluor (9,61 g ; 0,027 mole) puis l'on maintient l'agitation pendant 20 heures à température ambiante.

Le résidu obtenu après concentration sous vide est repris à l'éther éthylique, lavé à l'acide chlorhydrique, à l'eau et à l'eau salée. Après séchage (Na₂SO₄), on obtient le composé huileux brut 9a (10,9 g)

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,66 (AcOEt-Ether de pétrole 5-95)

b) acide α (2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl) α-fluorophénylacétique 9b

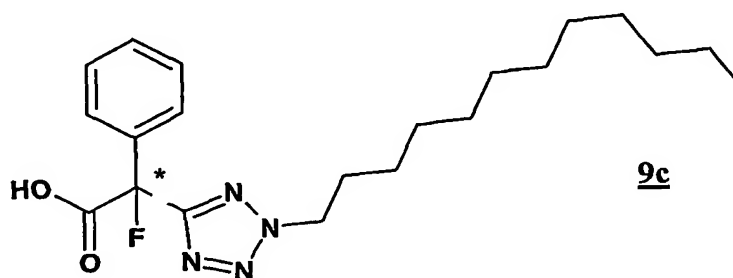


Ce composé est obtenu selon le procédé décrit à l'exemple 4c en partant du composé 9b obtenu ci-dessus.

CCM = gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,45 (CH₂Cl₂-MeOH-85-15)

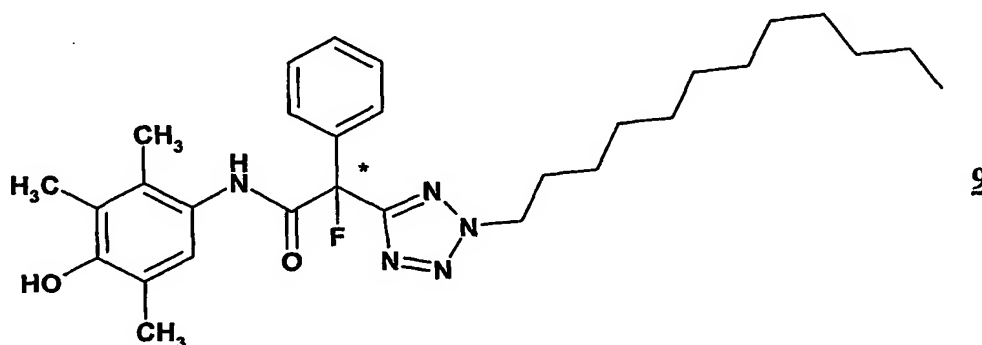
c) (+) Acide α-(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)-α-fluorophénylacétique 9c



A une solution du composé 9b (35 g ; 0,09 mole) dans le dichlorométhane (300 ml), maintenu à - 10°C, on ajoute le chloroformate d'isobutyle (13,3 ml ; 0,1 mole) puis la N-méthyl morpholine (11,5 ml ; 0,1 mole). Après 30 minutes d'agitation, on ajoute la (+)-noréphédrine et on agite 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé à l'eau, au bicarbonate de sodium aqueux, à l'eau salée puis séché (Na₂SO₄) et concentré sous vide.

Les amides diastéréoisomères ainsi obtenus sont séparés par flash chromatographie. Par élution avec un mélange AcOEt-Ether de pétrole 20-80, on isole l'amide le moins polaire (14,9 g) qui est traité par l'acide chlorhydrique concentré (300 ml) dans le dioxane (300 ml). Après 3 heures d'agitation à reflux, le mélange est concentré puis repris au dichlorométhane, lavé à l'eau, à l'acide chlorhydrique N et à l'eau salée. On obtient, après séchage (Na₂SO₄) et élimination du solvant sous vide le composé 9c.

d) (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phénylacétanilide 9



Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 2c en utilisant le composé 9c obtenu ci-dessus à la place du composé 2b.

Cristaux blancs

F = 126°C

α_D^{25} = 66,1° (EtOH ; c = 0,31)

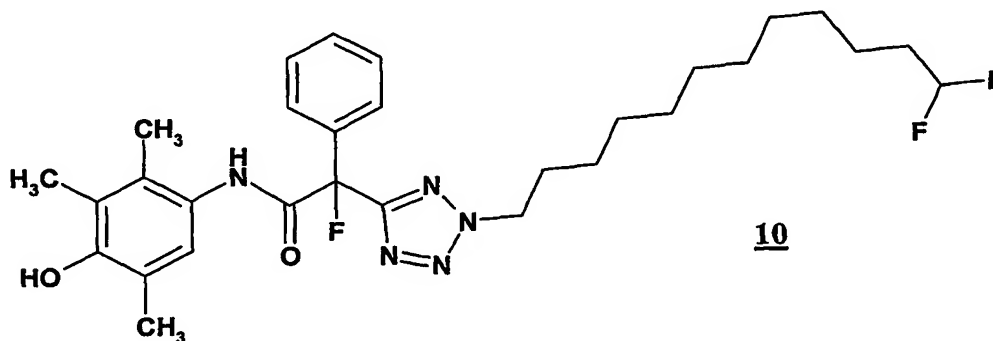
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,40 (AcOEt)

RMN (DMSO d_6) δ : 0,85 (t, 1s) ; 1,23 (m, 18H) ; 1,90 (m, 2H) ; 1,92 (s, 3H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,71 (t, 2H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,51 (m, 3H) ; 7,59 - 7,62 (m, 2H), 8,13 (s, 1H) ; 10,17 (s, 1H).

5 Exemple 10 :

2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro- α -phénylacétanilide 10



10

Ce composé est préparé selon le procédé décrit à l'exemple 4b, en remplaçant le bromure de dodécyle par le 1-bromo-12,12-difluorododécane obtenu tel que décrit à l'exemple 2a. Le composé intermédiaire ainsi obtenu est traité selon le procédé décrit à l'exemple 9a,b,d pour fournir le composé 10.

15 Cristaux blancs

F = 96°C

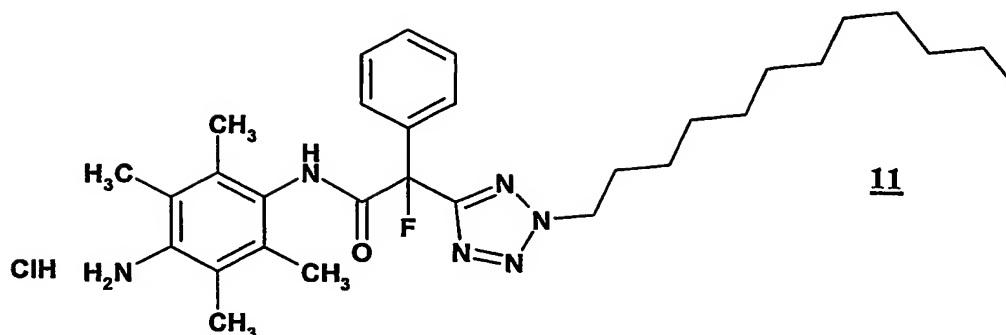
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,44(AcOEt-Ether de pétrole 30-70)

20 RMN (DMSO d_6) δ : 1,22 - 1,35 (m, 16H) ; 1,76 - 1,78 (m, 2H) ; 1,79 - 1,92 (m, 5H) ; 2,08 (s, 3H) ; 2,11 (s, 3H) ; 4,72 (t, 2H) ; 6,03 (t, 1H) ; 6,67 (s, 1H) ; 7,48 - 7,50 (m, 3H) ; 7,60 - 7,62 (m, 2H) ; 8,13 (s, 1H) ; 10,06 (s, 1H).

Exemple 11 :

25 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phénylacétanilide;
chlorhydrate



Le composé 9b, obtenu à l'exemple 9, (0,80 g ; 0,002 mole) en solution dans le THF (5 ml) à 0°C sous azote, est traité goutte à goutte par une solution de chlorure d'oxalyle (0,2 ml) dans le THF (5 ml). Après 4 heures sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est ajouté goutte à goutte à une solution de diisopropyl éthyl amine (0,42 ml) et de 2,3,5,6-tétraméthyl-1,4-phénylène-diamine (0,37 g ; 0,0022 mole) dans le THF, maintenue sous azote.

Après 3 heures sous agitation, le mélange est concentré sous vide, repris à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau et à l'eau salée. Après séchage (MgSO₄) et élimination du solvant sous vide, on récupère une huile qui est purifiée par flash chromatographie en éluant avec un mélange CH₂Cl₂ – AcOEt 95-5.

L'éluant est concentré sous vide, repris à l'acétone (10 ml) et traité par l'acide chlorhydrique 3,16 N dans l'isopropanol (0,18 ml).

Le précipité formé est filtré, lavé à l'éther éthylique et séché pour donner le composé 11 (220 mg).

Cristaux blancs

F = 168° C

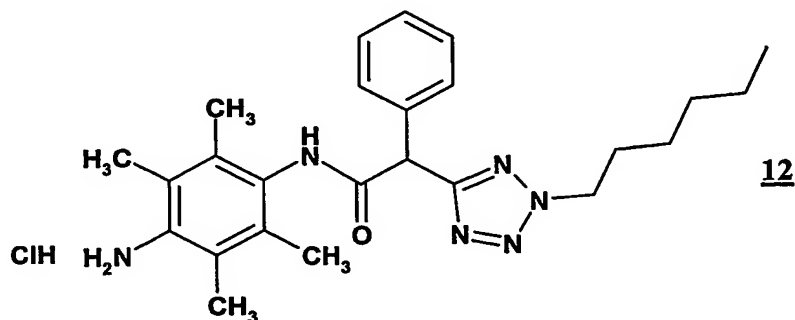
CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,20 (CH₂Cl₂-AcOEt-Ether de pétrole 95 - 5)

RMN (DMSO d₆) δ : 0,85 (t, 3 H) ; 1,23 (m, 18 H) ; 1,94 (s, 3 H) ; 1,88 – 1,92 (m, 2 H) ; 1,99 (s, 3 H) ; 2,05 (s, 3 H) ; 2,07 (s, 3 H) ; 4,73 (t, 2 H) ; 7,49 - 7,50 (m, 3 H) ; 7,61 - 7,63 (m, 2 H) ; 10,28 (s, 1 H).

Exemple 12 :

2',3',5',6' tétraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phényl acétanilide,
chlorhydrate 12



Ce composé est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2c en remplaçant le 2,3,5-triméthylaminophénol par la 2,3,5,6-tétraméthyl phénylène diamine et l'acide α -(12,12-difluorododécylthio) phénylacétique par l'acide α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl) phényl acétique.

Après salification par l'acide chlorhydrique, dans l'isopropanol, on obtient, par précipitation à l'éther éthylique le composé 12.

Cristaux blancs

F = 252° C

CCM : gel de silice 60 F254 Merck

R_f = 0,48 (CH₂Cl₂ – AcOEt 80-20)

Les composés de l'invention ont été soumis à des essais pharmacologiques qui ont montré leur intérêt potentiel dans le traitement de l'hypercholestérolémie et dans le traitement de la maladie athéromateuse.

Les composés ont été étudiés pour leur effet inhibiteur de l'ACAT in vitro et hypocholestérolémiant chez le rat.

1 - Inhibition de l'ACAT

L'activité inhibitrice de l'ACAT (enzyme acyl COA : cholestérol O acyl transférase) des composés a été évaluée in vitro sur microsomes de foie de rat en utilisant la technique de H. CHAUTAN et al. (Analytical Biochemistry, 173, 436 – 439, 1988).

Les activités, exprimées en concentrations inhibitrices 50 % (CI 50) obtenues avec certains produits de l'invention et l'Eflucimibe (exemple 16 du brevet WO 97/19918 déposé par la demanderesse) sont reportées à titre d'exemple dans le tableau I suivant :

Composé n°	CI ₅₀ (nM)
1	135
3	48
4	43
5	11
9	20
10	28
Eflucimibe	60

2 - Activité hypocholestérolémiant

Des rats mâles (160-180 g) sont soumis pendant 4 jours à un régime hypercholestérolémique altromin C 1061 et traités parallèlement par voie orale par les composés en suspension dans une solution de Tween 80 à 2 % dans de l'eau distillée.

Le 5^{ème} jour, les animaux non à jeun sont anesthésiés à l'éther éthylique, exsanguinés par prélèvement sur EDTA à l'aorte abdominale. Le sang est immédiatement centrifugé et le plasma conservé à 4°C.

Le cholestérol plasmatique est alors dosé par la méthode CHOD-PAP (Boehringer Mannheim Réf. 237574). La dose efficace 50 (DE₅₀) correspond à la dose qui réduit de moitié la concentration en cholestérol plasmatique par rapport aux animaux témoins.

Composé n°	DE ₅₀ (mg/kg)
1	0,25
3	0,022
4	0,029
5	0,025
9	0,012
10	0,029
Eflucimibe	0,12

Les composés de l'invention sont de puissants hypocholestérolémiants, inhibiteurs de l'ACAT qui peuvent être utilisés dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie et l'athérosclérose.

5

Les compositions pharmaceutiques peuvent être présentées sous la forme appropriée pour l'administration par voie orale, parentale ou locale, par exemple sous forme de capsules, comprimés, granulés, gélules, solutés liquides, sirops, suspensions buvables et contenir les excipients appropriés.

10

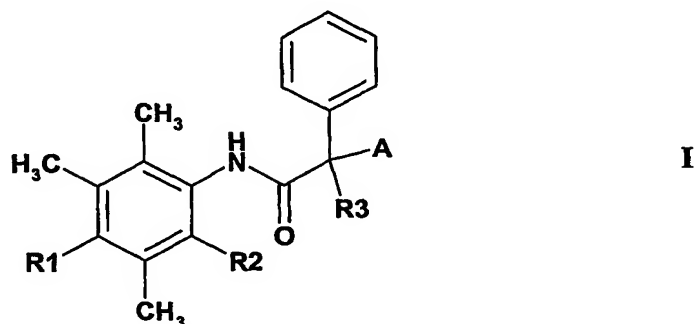
La posologie quotidienne peut aller de 5 à 1000 mg.

15

20

Revendications

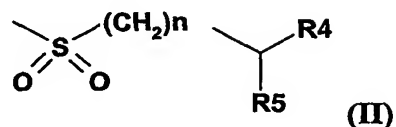
1) Dérivés d'anilides caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale I :



dans laquelle :

- R_1 représente un groupement hydroxyle ou amino
- R_2 représente l'hydrogène ou un radical méthyle
- R_3 représente l'hydrogène ou un atome de fluor
- A représente un groupement

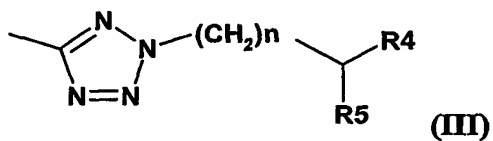
.a)



dans lequel :

- n représente un nombre entier de 5 à 11 bornes incluses
- R_4 , R_5 identiques ou différents représentent indépendamment l'un ou l'autre l'hydrogène ou un atome de fluor

.b



dans lequel n, R_4 , R_5 ont la même signification que précédemment.

sous forme de leurs différents stéréoisomères ou énantiomères ainsi que leurs mélanges, pour les composés présentant un ou plusieurs carbones asymétriques et sous forme de

sels d'acides minéraux ou organiques thérapeutiquement acceptables pour les composés salifiables.

2) Composés répondant à la formule générale I selon la revendication 1, sélectionnés parmi

le groupe suivant :

- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl- α -phénylacétanilide

- (S)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(12,12-difluorododécylsulfonyl)- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -dodécyl sulfonyl α fluoro- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-hexyl-2H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-décyl-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[(2-(6,6-difluorohexyl)-2H-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide

- (+)-2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -(2-dodécyl-2H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl acétanilide

- 2',3',5'-triméthyl-4'-hydroxy- α -[2-(12,12-difluorododécyl)-2 H-5-tétrazolyl]- α -fluoro- α -phénylacétanilide

- 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-dodécyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -fluoro- α -phényl acetanilide, chlorhydrate

- 2',3',5', 6' tetraméthyl-4'-amino- α -(2-hexyl-2 H-5-tétrazolyl)- α -phénylacétanilide chlorhydrate

3. A titre de médicaments, les composés de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2, en particulier à titre de médicaments utiles dans le traitement des maladies telles que l'hypercholestérolémie ou l'athérosclérose.

4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées par le fait qu'elles contiennent, outre un support pharmaceutiquement acceptable, au moins un composé de formule générale I selon l'une des revendications 1 et 2.

5. Utilisation de composés de formule générale I, selon l'une des revendications 1 et 2, pour la fabrication de médicaments destinés au traitement de maladies telles que l'hypocholestérolémie ou l'athérosclérose.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03038

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D257/04 C07C317/28 A61K31/167 A61K31/41 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97 19918 A (PF MEDICAMENT ;PATOISEAU JEAN FRANCOIS (FR); AUTIN JEAN MARIE (FR)) 5 June 1997 (1997-06-05) cited in the application the whole document	1-5
A	WO 93 04052 A (WARNER LAMBERT CO) 4 March 1993 (1993-03-04) cited in the application claims; examples 13-15	1-5



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2004

Date of mailing of the international search report

05/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmid, J-C

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9719918	A	05-06-1997	FR 2741619 A1	30-05-1997
			AT 191473 T	15-04-2000
			AU 701186 B2	21-01-1999
			AU 7700096 A	19-06-1997
			BR 9611790 A	13-07-1999
			CA 2238845 A1	05-06-1997
			CN 1205689 A , B	20-01-1999
			DE 69607650 D1	11-05-2000
			DE 69607650 T2	30-11-2000
			DK 874812 T3	11-09-2000
			EP 0874812 A1	04-11-1998
			ES 2147399 T3	01-09-2000
			WO 9719918 A1	05-06-1997
			GR 3033786 T3	31-10-2000
			JP 2000500771 T	25-01-2000
			NZ 322959 A	25-05-2001
			PT 874812 T	29-09-2000
			US 5990173 A	23-11-1999
WO 9304052	A	04-03-1993	AT 144501 T	15-11-1996
			AU 657790 B2	23-03-1995
			AU 2414792 A	16-03-1993
			CA 2114017 A1	04-03-1993
			CZ 9400361 A3	13-07-1994
			CZ 281314 B6	14-08-1996
			DE 69214827 D1	28-11-1996
			DE 69214827 T2	06-03-1997
			DK 600950 T3	21-04-1997
			EP 0600950 A1	15-06-1994
			ES 2093270 T3	16-12-1996
			FI 940731 A	15-04-1994
			GR 3021942 T3	31-03-1997
			HK 1005187 A1	24-12-1998
			HU 70754 A2	30-10-1995
			JP 3113678 B2	04-12-2000
			JP 6510040 T	10-11-1994
			KR 221764 B1	15-09-1999
			MX 9204877 A1	01-04-1993
			NO 940596 A	22-02-1994
			NZ 244029 A	26-09-1995
			PT 100804 A , B	30-09-1993
			RU 2117664 C1	20-08-1998
			US 5366987 A	22-11-1994
			WO 9304052 A1	04-03-1993
			US 5441975 A	15-08-1995
			US 5646170 A	08-07-1997
			US 5693657 A	02-12-1997
			ZA 9206332 A	21-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No
PCT/FR 03/03038

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D257/04 C07C317/28 A61K31/167 A61K31/41 A61P9/10

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 97 19918 A (PF MEDICAMENT ;PATOISEAU JEAN FRANCOIS (FR); AUTIN JEAN MARIE (FR)) 5 juin 1997 (1997-06-05) cité dans la demande le document en entier ----	1-5
A	WO 93 04052 A (WARNER LAMBERT CO) 4 mars 1993 (1993-03-04) cité dans la demande revendications; exemples 13-15 -----	1-5

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Schmid, J-C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/FR 03/03038

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9719918	A	05-06-1997	FR 2741619 A1 30-05-1997
			AT 191473 T 15-04-2000
			AU 701186 B2 21-01-1999
			AU 7700096 A 19-06-1997
			BR 9611790 A 13-07-1999
			CA 2238845 A1 05-06-1997
			CN 1205689 A ,B 20-01-1999
			DE 69607650 D1 11-05-2000
			DE 69607650 T2 30-11-2000
			DK 874812 T3 11-09-2000
			EP 0874812 A1 04-11-1998
			ES 2147399 T3 01-09-2000
			WO 9719918 A1 05-06-1997
			GR 3033786 T3 31-10-2000
			JP 2000500771 T 25-01-2000
			NZ 322959 A 25-05-2001
			PT 874812 T 29-09-2000
			US 5990173 A 23-11-1999
WO 9304052	A	04-03-1993	AT 144501 T 15-11-1996
			AU 657790 B2 23-03-1995
			AU 2414792 A 16-03-1993
			CA 2114017 A1 04-03-1993
			CZ 9400361 A3 13-07-1994
			CZ 281314 B6 14-08-1996
			DE 69214827 D1 28-11-1996
			DE 69214827 T2 06-03-1997
			DK 600950 T3 21-04-1997
			EP 0600950 A1 15-06-1994
			ES 2093270 T3 16-12-1996
			FI 940731 A 15-04-1994
			GR 3021942 T3 31-03-1997
			HK 1005187 A1 24-12-1998
			HU 70754 A2 30-10-1995
			JP 3113678 B2 04-12-2000
			JP 6510040 T 10-11-1994
			KR 221764 B1 15-09-1999
			MX 9204877 A1 01-04-1993
			NO 940596 A 22-02-1994
			NZ 244029 A 26-09-1995
			PT 100804 A ,B 30-09-1993
			RU 2117664 C1 20-08-1998
			US 5366987 A 22-11-1994
			WO 9304052 A1 04-03-1993
			US 5441975 A 15-08-1995
			US 5646170 A 08-07-1997
			US 5693657 A 02-12-1997
			ZA 9206332 A 21-02-1994